

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年11月22日 (22.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/87875 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 405/04, 405/14, 409/14, A61K 31/443, 31/4436, A61P 5/28, 5/32, 35/00

LTD.) [JP/JP]; 〒065-0043 北海道札幌市東区苗穂町6  
丁目1番1号 Hokkaido (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/04190

(22) 国際出願日: 2001年5月18日 (18.05.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-146583 2000年5月18日 (18.05.2000) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 雪印乳業株式会社 (SNOW BRAND MILK PRODUCTS CO.,

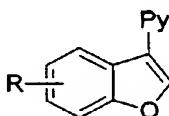
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 島田信一 (SHIMADA, Shin'ichi) [JP/JP]; 〒329-0511 栃木県下都賀郡石橋町大字石橋515-10 Tochigi (JP). 野本 信 (NOMOTO, Shin) [JP/JP]; 〒329-0434 栃木県河内郡南河内町祇園3-2-1 エルメゾン学園南2-303 Tochigi (JP). 奥江雅之 (OKUE, Masayuki) [JP/JP]; 〒329-0511 栃木県下都賀郡石橋町大字石橋405 Tochigi (JP). 木村賢一 (KIMURA, Ken'ichi) [JP/JP]; 〒025-0066 岩手県花巻市松園町一丁目11-31 Iwate (JP). 中村純二 (NAKAMURA, Junji) [JP/JP]; 〒329-0434 栃木県河内郡南河内町祇園3-1-2 アーバンコンフォート201 Tochigi (JP). 池田善和 (IKEDA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒

[統葉有]

(54) Title: NOVEL BENZOFURAN DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規ベンゾフラン誘導体

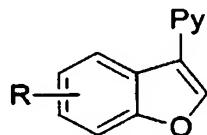


(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel benzofuran derivatives of the general formula (I) or salts thereof (wherein Py is 2-, 3-, or 4-pyridyl; and R is substituted or unsubstituted phenyl or a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclic group). The invention also relates to inhibitors against steroid 17  $\alpha$  hydroxylase and/or C17-20 lyase or pharmaceutical compositions which contain the derivatives (I) or the salts.

(57) 要約:

本発明は、次の一般式 (I) で示される、新規なベンゾフラン誘導体又はその塩である。



(I)

式中、Py は 2-, 3-, 又は 4-ピリジル基を、R は置換あるいは非置換フェニル基又は置換あるいは非置換芳香族複素環基を表す。

また、本発明は、前記一般式 (I) のベンゾフラン誘導体又はその塩を含むステロイド 17  $\alpha$  ヒドロキシラーゼ及び/又は C 17-20 リアーゼ阻害剤、医薬組成物に関する。

WO 01/87875 A1



329-0519 栃木県下都賀郡石橋町大松山1-1-3、SKマ  
ンション2B Tochigi (JP). 高田健子 (TAKADA, Takeko)  
[JP/JP]; 〒321-0917 栃木県宇都宮市西刑部町2540-11  
Tochigi (JP).

(74) 代理人: 藤野清也(FUJINO, Seiya); 〒160-0004 東京  
都新宿区四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NO,  
NZ, RU, US, ZA.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 新規ベンゾフラン誘導体

本発明は、新規ベンゾフラン誘導体に関する。また、本発明は、当該新規ベンゾフラン誘導体を含むステロイド $17\alpha$ ヒドロキシラーゼ及び／又はC17-20リアーゼ阻害剤、及び医薬組成物に関する。

発明の背景

生体内の性ステロイド生成は、コレステロールからプログステロンなどのC21ステロイドが生成され、更に $17\alpha$ ヒドロキシラーゼ及び／又はC17-20リアーゼによりC19ステロイドであるアンドロステンジオンやテストステロンなどの男性ホルモンが、さらにはこれらを基質としてアロマターゼ酵素によりC18ステロイドであるエストロンやエストラジオールなどの女性ホルモンが合成されて、種々の作用を発現することが知られている。

従って、これら性ステロイドの合成酵素である $17\alpha$ ヒドロキシラーゼ及び／又はC17-20リアーゼやアロマターゼを阻害することで、生体内の男性ホルモン及び／又は女性ホルモン生成を抑制でき、男性ホルモンや女性ホルモンが増悪因子として関与する諸疾患である前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、男性型禿頭症、乳癌、乳腺症、子宮癌、子宮内膜症、卵巣癌などの予防及び治療が可能となる。

前立腺癌、前立腺肥大症などの男性ホルモン依存性疾患の治療においては、血中男性ホルモン量を低下させることで治療が可能であることが既に多くの知見から明らかにされており、こ

これまでに睾丸摘出や副腎摘出による男性ホルモン量の低下、また近年では脳下垂体ホルモンであるLH・RHアゴニストの投与による性腺由来男性ホルモン量の低下による治療効果が認められている。

しかし、前記臓器摘出では、心理的に受け入れ難かったり、副腎由来の鉱質あるいは糖質コルチコイドの低下による副作用があるなどの障害があり、またLH・RHアゴニストの投与では、性腺由来のホルモン合成のみが阻害されて副腎など他の臓器由来のホルモンの低下は期待できないこと、及びアゴニスト特有の一時的なホルモン増加フレアー現象などの問題点が指摘されている。

一方、男性ホルモンの受容体に拮抗する抗男性ホルモン剤も開発されているが、近年この男性ホルモン受容体の変異により効果が低下することが指摘されている。

この様な背景から、より効果的な男性ホルモン低下剤が求められている。そして、ステロイド $17\alpha$ ヒドロキシラーゼ及び／又はC17-20リアーゼを阻害することで強力な男性ホルモンの低下が可能であり、その関与する諸疾患である前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症などの治療に対する高い効果が期待されている。また、ステロイド $17\alpha$ ヒドロキシラーゼ及び／又はC17-20リアーゼを阻害することで、結果的に女性ホルモンの合成も遮断することができる。

現在までに、ステロイド $17\alpha$ ヒドロキシラーゼ及び／又はC17-20リアーゼ阻害剤として、ステロイド化合物や非ステロイド化合物が知られている。例えば、非ステロイド化合物としては、特開昭64-85975号公報に開示されているイミダゾール誘導体、あるいはWO95/09157に開示されている縮合三環基を有するアゾール誘導体などがある。しかし、こ

これらの化合物の効果は必ずしも満足できるものではなく、さらに高い活性を有する化合物の開発が望まれていた。

#### 発明の要旨

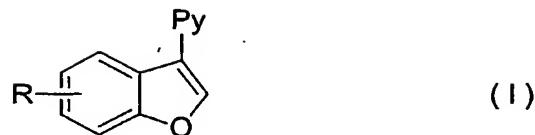
本発明者らは、上述の状況に鑑みステロイド  $17\alpha$  ヒドロキシラーゼ及び／又は C 17-20 リアーゼを阻害する物質を求めて鋭意探索の結果、ベンゾフラン骨格を有する特定の化合物が、優れたステロイド  $17\alpha$  ヒドロキシラーゼ及び／又は C 17-20 リアーゼ阻害活性、アロマターゼ阻害活性を有することを見出した。従って本発明は、ステロイド  $17\alpha$  ヒドロキシラーゼ及び／又は C 17-20 リアーゼ阻害活性を有する新規なベンゾフラン誘導体を提供することを目的とする。

また、本発明は、新規なステロイド  $17\alpha$  ヒドロキシラーゼ及び／又は C 17-20 リアーゼ阻害剤及び医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、新規ベンゾフラン誘導体に関する。本発明の化合物は、優れたステロイド  $17\alpha$  ヒドロキシラーゼ及び／又は C 17-20 リアーゼ阻害活性、及びアロマターゼ阻害活性を有し、その活性により前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、男性型禿頭症、乳癌、乳腺症、子宮癌、子宮内膜症、卵巣癌など種々の男性ホルモン及び女性ホルモン依存性疾患などの予防及び／又は治療剤として有用である。

#### 発明の詳細な説明

本発明化合物は、下記の一般式 (I) で表される新規ベンゾフラン誘導体又はその塩に関する。



式中、Pyは2-, 3-, 又は4-ピリジル基を、Rは置換あるいは非置換フェニル基又は置換あるいは非置換芳香族複素環基を表す。

本発明化合物における芳香族複素環基としては、異項原子として窒素原子及び／又は硫黄原子を含有する複素環基、例えばピリジル基及びチエニル基が挙げられる。

また、本発明化合物におけるフェニル基又は芳香族複素環基の置換基としては、水酸基、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、アミノ基、低級アルキル基又は低級アシル基より選択される基で1又は2つ置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基が挙げられる。この時、低級アルキル基とは直鎖、分枝又は環状になっていてもよい炭素数1～7の炭化水素を表わし、この炭化水素はハロゲン原子、水酸基、アルキルオキシ基、アミノ基、低級アルキル基又は低級アシル基より選択される基で1又は2つ置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基で置換されていてもよい。置換基の数は、1～3であってもよく、さらに、2つの置換基が一緒になって低級アルキレンジオキシ基を形成していても良い。好ましい置換基は、水酸基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基であって、特に好ましいのは、水酸基、メトキシ基、フッ素原子、アミノ基、カルボキシル基である。

上記の一般式(I)で表される本発明化合物の新規ベンゾフ

ラン誘導体として、具体的に以下の化合物が挙げられる。

- (1) 3-[6-(4-メトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン
- (2) 4-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]フェノール
- (3) 3-[6-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン
- (4) 3-[6-(3-フルオロフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン
- (5) 3-[6-(3-メトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン
- (6) 3-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]フェニルアミン
- (7) 3-[6-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]ピリジン
- (8) 3-[6-(1,3-ベンジオキソール)ベンゾ[b]フラン-6-イル]ピリジン
- (9) 3-[6-フェニルベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン
- (10) 3-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン
- (11) 3-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]フェノール
- (12) 4-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]-1,2-ベンゼンジオール
- (13) 3-[6-(3-チエニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン

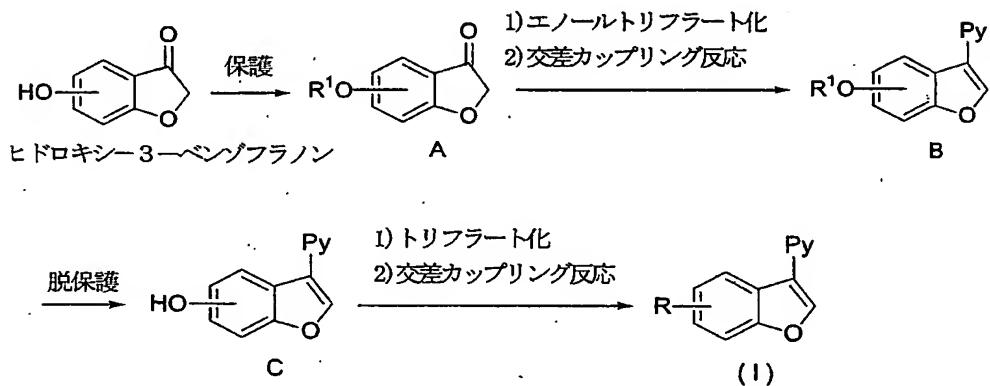
本発明誘導体は、上述した化合物の他に、これらの化合物の酸又は塩基と形成される塩を含む。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの鉱酸との塩や、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩、

ピクリン酸塩、メタンスルホン酸塩、グルタミン酸塩などの有機酸との塩が挙げられる。塩基との塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩などの無機塩、あるいは低級アルキルアミン塩、低級アルコールアミンなどの有機塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩などの塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩などが挙げられる。さらに水和物、低級アルコールなどの溶媒和物を形成する場合もある。

本発明化合物 (I) は、例えば、以下の反応式 (1) に示される方法等によって製造することができる。

以下の反応式は、本発明化合物の製造反応の概要図を示すが、図中の化合物の各記号は前記と同様である。

反応式 (1)

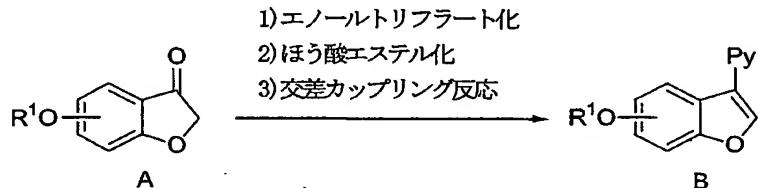


ヒドロキシ-3-ベンゾフラノンの水酸基を保護し化合物 A とする。次にエノールトリフラート化後、ピリジルボラン誘導体と遷移金属触媒を用いた交差カップリング反応を行い、化合物 B とする。化合物 B から脱保護反応を行い化合物 C とし、さらに化合物 C をトリフラート化後、各種アリールボロン酸、アリールボロン酸エステル又はボラン誘導体と遷移金属触媒を用い

た交差カップリング反応を行い、目的化合物（I）を得ることができる。上記反応式における  $R^1$  は、水酸基の保護基を、交差カップリング反応におけるアリールとは置換あるいは非置換フェニル基、又は置換あるいは非置換芳香族複素環基を表す。また Py は、2-, 3-, 又は 4-ピリジル基を、R は置換あるいは非置換フェニル基、又は置換あるいは非置換芳香族複素環基を表す。また、必要に応じて R のフェニル基又は芳香族複素環基の置換基を修飾し目的化合物を得ることができる。ここにおける置換基の修飾とは例えば、アルキルエーテルの脱アルキル化、水酸基及びアミノ基のアシル化及びアルキル化などを表す。

また、化合物 B は、化合物 A をエノールトリフラート化後、テトラアルコラートジボロン酸（例えばビスピナコラートジボロン酸など）のようなボロン酸エステル化剤と遷移金属触媒を用いた交差カップリング反応を行い、ベンゾ[b]フラン-3-ボロン酸エステル誘導体とした後、各種ハロゲン化ピリジンあるいはヒドロキシピリジンの硫酸エステル誘導体等（ハロゲンは、例えば塩素、臭素、あるいはヨウ素を、硫酸エステルは、例えばメタンスルホン酸あるいはトリフルオロメタンスルホン酸等のエステルを表す）と遷移金属触媒を用いた交差カップリング反応を行うことによっても得ることができる。反応式を、以下の反応式（2）に示す。

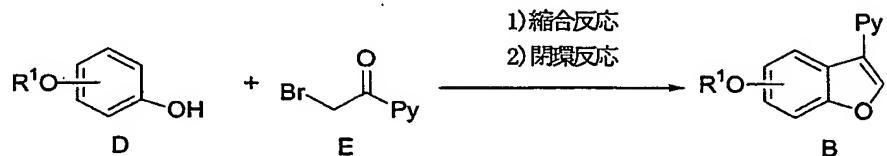
反応式（2）



前記と同様の保護基で 1 つの水酸基が保護されたジヒドロキ

シベンゼン誘導体 D と各種プロモアセチルピリジン誘導体 E の縮合、閉環反応を行い、化合物 B を得ることができる。反応式を、以下の反応式 (3) に示す。

反応式 (3)



次に、化合物 B の脱保護反応を行い、化合物 C とする。化合物 C から、トリフラート化後、各種アリールボロン酸、アリールボロン酸エステル又はボラン誘導体と交差カップリング反応を行い、目的化合物 (I) を得ることができる。さらに、必要に応じて R のフェニル基又は芳香族複素環基の置換基を修飾しても目的化合物 (I) を得ることができる。

反応式 (1) ~ (3) の反応において、原料化合物及び合成中間体は遊離体のほか、化合物 (I) と同様の塩にしてもよく、また反応混合液のまま、あるいは公知の手段に従って単離した後に反応に供してもよい。反応に供される化合物又はその塩において、反応に関与しないアミノ基、カルボキシル基、水酸基に対して保護基を用いてもよく、保護基の付加、除去は公知の手段、例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts 著 “PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS”, Wiley-Interscience (1999) 等に記載の方法又はそれに準じた方法によって行うことができる。該保護基としては例えば、メチル、メトキシメチル、エチル、1-エトキシエチル、フェナシル、テトラヒドロピラニルベンジル等のエーテル及びエステル類、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル等のシリルエーテル及びエステル類、ギ酸、酢

酸等のエステル及びアミド類、ベンジルオキシカルボニル、*t*-ブチルオキシカルボニル等のカーボネート及びカルバメート類が用いられる。

溶媒は通常反応に影響のない有機溶媒が用いられる。反応に悪影響のない溶媒として例えばヘキサン、ペンタン等の飽和炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール、1-ブタノール等のアルコール類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ニトロメタン、ニトロエタン等のニトロアルカン類、ベンゼン、トルエン、ピリジン等の芳香族炭化水素等が用いられ、これらは一種又は二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

前記の縮合反応、トリフラート化反応、及び交差カップリング反応に塩基を用いる場合、該塩基としては例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジン、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルピリジン、トリエチルアミン等のアミン類等が用いられる。又、前記の閉環反応に酸を用いる場合、該酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、ポリリン酸等の鉱酸類、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸類、塩化亜鉛、塩

化スズ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類が用いられる。

交差カップリング反応を遷移金属触媒を用いて行う場合（例えばヘック反応、鈴木反応、ウルマン反応などで代表される同種核又は異種核結合形成反応を示す）、遷移金属としては例えば、0価から2価のパラジウム、ニッケル、銅などが用いられ、これらはトリフェニルホスフィン、ジベンジリデンアセトン、ビスジフェニルホスフィノフェロセン等と錯体を形成してもよい。交差カップリング反応の、反応温度は、通常-80°C～200°C、好ましくは0°C～100°Cで、反応時間は5分～5日間程度、好ましくは30分～2日間である。

本発明化合物又はその塩は、ヒト及び動物に対し、医薬として経口的及び非経口的に安全に投与される。非経口的投与には、例えば静脈注射、筋肉内注射、皮下注射、腹腔内注射、経皮投与、経肺投与、経鼻投与、経腸投与、口腔内投与、経粘膜投与等が挙げられ、これらの製剤が投与される。例えば注射剤、坐剤、エアゾール剤、経皮吸収テープなどが挙げられる。経口投与製剤として例えば錠剤（糖衣錠、コーティング錠、バッカル錠を含む）、散剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、顆粒剤（コーティングされたものも含む）、丸剤、トローチ剤、液剤、又はこれらの製剤学的に許容され得る徐放化製剤等が挙げられる。経口投与用液剤には懸濁剤、乳剤、シロップ剤（ドライシロップを含む）、エリキシル剤などが挙げられる。

これらの製剤は公知の製剤学的製法に準じ、製剤として薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤等と共に医薬組成物として投与される。これらの製剤に用いる担体や賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、白糖、マンニトール、馬鈴薯デンプン、トウモロコシデンプン、炭酸カルシウ

ム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、結晶セルロース、カソゾウ末、ゲンチアナ末など、結合剤としては例えばデンプン、トラガントゴム、ゼラチン、シロップ、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなど、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウムなど、滑沢剤としては例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、水素添加植物油、マクロゴールなど、着色剤としては医薬品に添加することが許容されているものを、それぞれ用いることができる。

錠剤、顆粒剤は必要に応じ、白糖、ゼラチン、精製セラック、グリセリン、ソルビトール、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、フタル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリレート、メタアクリル酸重合体などで被膜しても良く、又これらの2種以上を用いた層で被膜しても良い。さらにエチルセルロースやゼラチンのような物質のカプセルでも良い。又、注射剤を調製する場合は、主薬に必要に応じpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加して、常法により各注射剤とする。

本発明化合物を患者に投与する場合、症状の程度、患者の年齢、健康状態、体重などの条件によって異なり特に限定はされないが、成人1日当たり1mg～1000mg、好ましくは50～200mgを経口或いは非経口的に1日1回若しくはそれ以上投与すれば良い。

### 実施例

以下の実施例をもって、本発明をより詳細に説明するが、これらは単に例示であり、これらによって本発明は何ら限定されるものではない。

#### 実施例 1 :

##### 3-[6-(4-メトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジンの製造

6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-3-オン(3.0g, 19.98mmol)とイミダゾール(2.0g, 29.38mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(30ml)溶液に、氷冷下、t-ブチルジメチルクロロシラン(3.6g, 23.88mmol)を加え、室温に昇温後40分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した後、水、希塩酸、飽和重曹水次いで飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エーテル=3:1)に付し、黄色ワックス状の6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-3-オン(4.3g, 82%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.24(s, 6H), 0.97(s, 9H), 4.59(s, 2H), 6.49(d, J=1.8Hz, 1H), 6.54(dd, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 7.52(d, J=8.5Hz, 1H).

上記で得られた6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-3-オン(6.6g, 25.04mmol)と2,6-ルチジン(3.3ml, 28.33mmol)の塩化メチレン(120ml)溶液に、氷冷下無水トリフルオロメタンスルホン酸(Tf<sub>2</sub>O)(4.5ml, 26.75mmol)を加え、室温に昇温後30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をエーテルで希釈した後、水、5%クエン酸水溶液、飽和重曹水、次いで飽和食塩水で順次洗浄後、無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：エーテル=1：1）に付し、黄色油状の 6-t-ブチルジメチルシリルオキシベンゾ[b]フラン-3-イル=トリフルオロメタンスルホナート (8.9g, 89%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 6.87 (dd, J=1.8, 8.6Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.70 (s, 1H)

上記で得られた 6-t-ブチルジメチルシリルオキシベンゾ[b]フラン-3-イル=トリフルオロメタンスルホナート (8.9g, 22.37mmol)、ジエチル(3-ピリジル)ボラン (4.0g, 27.97mmol) 及びビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) クロリド (1.6g, 2.237mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (120ml) 溶液に、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (45ml) を加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をエーテルで希釈し、不溶性成分をセライトイ<sup>®</sup>（登録商標 和光純薬工業社）を用いてろ去した。濾液は、水層を分離した後、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：エーテル=1：1）に付し、黄色油状の 3-(6-t-ブチルジメチルシリルオキシベンゾ[b]フラン-3-イル) ピリジン (5.2g, 71%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.22 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 6.86 (dd, J=2.4, 8.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.37 (dd, J=4.9, 7.9Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.90 (dt, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 8.58 (dd, J=1.8, 4.9Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.4Hz, 1H).

上記で得られた 3-(6-t-ブチルジメチルシリルオキシベンゾ

[b] フラン-3-イル)ピリジン (5.2 g, 15.88 mmol) の THF (150 ml) 溶液に、1M テトラブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 (16 ml, 16.00 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をショートパスシリカゲルカラム (クロロホルム: 酢酸エチル = 1:1 ~ 1:2) に付し、エーテル-ヘキサンから結晶化し、白色粉末の 3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-オール (2.7 g, 79%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.86 (dd, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=4.9, 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.10 (dt, J=1.8, 7.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.55 (dd, J=1.8, 4.9 Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H).

融点 : 167-168°C

上記で得られた 3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-オール (1.0 g, 4.734 mmol) のピリジン (20 ml) 溶液に、氷冷下 Tf<sub>2</sub>O (0.90 ml, 5.350 mmol) を加え、室温に昇温後 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水、水、次いで飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。エーテル-ヘキサンから結晶化し、白色粉末の 3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート (1.5 g, 90%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.27 (dd, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=1.2, 4.9, 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J=1.8, 2.4, 7.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.64 (dd, J=1.8, 4.9 Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.4 Hz, 1H).

融点 : 87.5-88°C

上記で得られた 3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=ト

リフルオロメタンスルホナート(40mg, 0.1165mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸(20mg, 0.1316mmol)及びりん酸三カリウム(37mg, 0.1743mmol)の THF(5.0ml)懸濁液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(3.5mg, 0.003029mmol)を加え、80°Cで 2 日間攪拌した後、室温まで冷却し、2M 水酸化ナトリウム水溶液(0.075ml)と 30%過酸化水素水(0.050ml)を加え同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、エーテル-ヘキサンから結晶化し、白色粉末の 3-[6-(4-メトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン(18mg, 51%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3.85(s, 3H), 7.00(d, J=9.2Hz, 2H), 7.41(dd, J=4.9, 8.5Hz, 1H), 7.54(dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.58(d, 9.2Hz, 2H), 7.72(d, J=1.8Hz, 1H), 7.80(d, J=8.5Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.95(dt, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 8.61(dd, J=1.8, 4.9Hz, 1H), 8.93(d, J=1.8Hz, 1H).

IR(KBr): 2834, 1608, 1524, 1481, 1438, 1255, 807cm<sup>-1</sup>.

融点: 126-127°C

#### 実施例 2 :

#### 4-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]フェノールの製造

実施例 1 と同様の方法により、3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート(50mg)から 4-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]フェノール(7.5mg, 18%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 6.86(d, J=8.5Hz, 1H), 7.54(dd, J=4.9, 7.9Hz, 1H), 7.58-7.61(m, 3H), 7.88(s, 1H), 7.95(d,

$J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.18(m, 1H), 8.50(s, 1H), 8.59(m, 1H), 8.99(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 9.58(s, 1H).

IR(KBr): 3100-2400, 1611, 1582, 1522, 1476, 1283, 1098,  $808\text{cm}^{-1}$ .

融点: 232.5-234.5°C

実施例3:

3-[6-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジンの製造

実施例1で得られた 3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート(50mg, 0.1457mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(27mg, 0.1930mmol)、及びビストリフエニルホスフィンパラジウム(II)クロリド(5.0mg, 0.007123mmol)のTHF(120ml)溶液に、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.30ml)を加え、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、エーテル-ヘキサンから結晶化し、白色粉末の 3-[6-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン(29mg, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 7.15(t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.42(dd,  $J=4.9$ , 7.9Hz, 1H), 7.52(dd,  $J=1.8$ , 8.5Hz, 1H), 7.60(dd,  $J=5.5$ , 9.2Hz, 2H), 7.72(m, 1H), 7.82(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.86(s, 1H), 7.95(dt,  $J=1.8$ , 7.9Hz, 1H), 8.62(dd,  $J=1.8$ , 4.9Hz, 1H), 8.93(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H).

IR(KBr): 1596, 1518, 1473, 1437, 1322, 1223, 1100,  $810\text{cm}^{-1}$ .

融点: 129.5-131°C

## 実施例 4 :

3-[6-(3-フルオロフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジンの製造

実施例 3 と同様の方法により、3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート(80mg)から 3-[6-(3-フルオロフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン(43mg, 51%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.04(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.40-7.43(m, 3H), 7.55(dd, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 7.76(d, J=1.2Hz, 1H), 7.84(d, J=8.5Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.95(dt, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 8.62(dd, J=1.2, 4.9Hz, 1H), 8.93(d, J=1.8Hz, 1H).  
IR(KBr): 1611, 1563, 1477, 1411, 1311, 816cm<sup>-1</sup>.

融点 : 94.5-95.5°C

## 実施例 5 :

3-[6-(3-メトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジンの製造

実施例 3 と同様の方法により、3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート(50mg)から 3-[6-(3-メトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン(27mg, 62%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.88(s, 3H), 6.91(dd, J=2.4, 7.9Hz, 1H), 7.18(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.38(d, J=7.9Hz, 1H), 7.40(dd, J=4.9, 7.9Hz, 1H), 7.57(dd, J=1.2, 7.9Hz, 1H), 7.77(d, J=1.8Hz, 1H), 7.82(d, J=7.9Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.95(dt, J=2.4, 7.3Hz, 1H), 8.61(dd, J=1.2, 4.9Hz, 1H), 8.93(d, J=2.4Hz, 1H).

IR(KBr): 2836, 1605, 1564, 1473, 1421, 1285, 1226, 781cm<sup>-1</sup>.

融点：114.5-115°C.

実施例6：

3-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]フェニルアミンの製造

実施例3と同様の方法により、3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート(80mg)から3-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]フェニルアミン(29mg, 35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 6.69(dd,  $J=2.4, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.96(t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.04(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.40(dd,  $J=4.9, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.55(dd,  $J=1.2, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.74(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.80(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.85(s, 1H), 7.95(dt,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.62(dd,  $J=1.2, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 8.92(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

IR(KBr): 3430, 1600, 1564, 1474, 1426, 782  $\text{cm}^{-1}$ .

融点：145-147°C

実施例7：

3-[6-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジンの製造

実施例3と同様の方法により、3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート(50mg)から3-[6-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン(31mg, 79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 7.38(dd,  $J=4.9, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.41(dd,  $J=4.9, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.56(dd,  $J=1.2, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.87(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.89(s, 1H), 7.94(m, 2H), 8.60(dd,  $J=1.2, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 8.62(dd,  $J=1.2, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 8.91(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.93(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H).

IR(KBr): 1586, 1562, 1472, 1438, 1418, 1402, 1329, 1079,

794cm<sup>-1</sup>.

融点 : 140.5-141.5°C Mass: 273 (M+H)

実施例 8 :

3-[6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジンの製造

実施例 3 と同様の方法により 3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート (350mg) から 3-[6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン (269mg, 84%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.00 (s, 2H), 6.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.40 (dd, J=4.9, 7.9Hz, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.94 (dt, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 8.61 (dd, J=1.8, 4.9Hz, 1H), 8.92 (d, J=1.8Hz, 1H).

IR (KBr) : 2897, 2793, 1510, 1471, 1432, 1229, 1035, 801cm<sup>-1</sup>.

融点 : 143.5-144.5°C

実施例 9 :

3-(6-フェニルベンゾ[b]フラン-3-イル)ピリジンの製造

実施例 3 と同様の方法により、3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート (50mg) から 3-(6-フェニルベンゾ[b]フラン-3-イル)ピリジン (21mg, 53%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.48 (m, 5H), 7.57 (dd, J=1.8, 8.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (dt, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 8.65 (dd, J=1.8, 4.9Hz, 1H), 8.97 (d, J=1.8Hz, 1H).

IR (KBr) : 1600, 1563, 1473, 1449, 1414, 1356, 1097, 965,

827cm<sup>-1</sup>.

融点：91-92°C

実施例 10：

3-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジンの製造

実施例 3 と同様の方法により、3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート(300mg)から 3-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン(207mg, 72%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.96 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.20 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.41 (dd, J=4.9, 7.9Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.2, 7.9Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.95 (dt, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 8.61 (dd, J=1.2, 4.9Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.8Hz, 1H).

IR (KBr) : 2837, 1601, 1527, 1486, 1442, 1411, 1254, 1141, 1023cm<sup>-1</sup>.

融点：138.5-139.5°C

実施例 11：

3-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]フェノールの製造

実施例 5 で得られた 3-[6-(3-メトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン(80mg, 0.2655mmol)に、47%臭化水素酸(1.6ml)を加え、24時間還流した。反応混合物を2規定水酸化ナトリウム水溶液と飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。エーテル-クロロホルムから結晶化し、白色粉末の 3-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]フェノール (58mg, 76%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.78 (dd, J=2.4, 7.9Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.8, 2.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.55 (dd, J=3.6, 7.9Hz, 1H), 7.61 (dd, J=1.8, 8.6Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.19 (dt, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.59 (dd, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.8Hz, 1H), 9.55 (s, 1H).

IR (KBr): 3200-2400, 1586, 1565, 1509, 1473, 1295, 1220, 1104, 966, 809 cm<sup>-1</sup>.

融点 : 205-207°C

#### 実施例 1 2 :

#### 4-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]-1,2-ベンゼンジオール臭化水素酸塩の製造

実施例 1 0 で得られた 3-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン (80mg, 0.2414mmol) に 47% 臭化水素酸 (1.6ml) を加え、12 時間還流した。析出した沈殿をろ取り、淡黄色粉末の 4-[3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル]-1,2-ベンゼンジオール臭化水素酸塩 (76mg, 82%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.84 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.4, 7.9Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.02-8.04 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.80 (br. d, J=6.7Hz, 1H), 8.84 (d, J=4.9Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).

IR (KBr): 3300-2400, 1595, 1573, 1534, 1491, 1419, 1221, 799 cm<sup>-1</sup>.

融点 : 280°C 以上

## 実施例 1 3 :

3-[6-(3-チエニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン塩酸塩の製造

実施例 1 で得られた 3-(3-ピリジル)ベンゾ[b]フラン-6-イル=トリフルオロメタンスルホナート (100mg, 0.2913mmol)、チオフェン-3-ボロン酸 (50mg, 0.3907mmol) 及びビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) クロリド (10mg, 0.01425mmol) の THF (4ml) 溶液に 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.45ml) を加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をエーテルで希釈し、不溶性成分をセライト<sup>®</sup> (和光純薬工業社) を用いてろ去した。濾液は、水層を分離した後、2 規定塩酸を加え、析出した沈殿をろ取し、白色粉末の 3-[6-(3-チエニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]ピリジン塩酸塩 (73mg, 80%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.67 (dd, J=3.1Hz, 1H), 7.70 (dd, J=1.8, 5.5Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.2, 8.5Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 3H), 8.11 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.82 (d, J=5.5Hz, 1H), 9.26 (d, J=1.8Hz, 1H).

IR (KBr): 3466, 3067, 2615, 1581, 1473, 1436, 783 cm<sup>-1</sup>.

融点 : 214.5-215°C

## 実施例 1 4 :

17α-ヒドキシラーゼ及び/又は C17-20 リアーゼ阻害活性の測定

T. Sergejew and R. W. Hartmann の方法 (J. Enzyme Inhibition, 8, 113 (1994)) に従って実験を行った。即ち、SD 系雄ラットの精巣をホモジナイズした後、遠心分離によりミクロゾームを得た。マイクロチューブ (1.5ml、エッペンドルフ社) に実施例 1 ~ 1 3 で得られた本発明化合物をそれぞれ入れ

た後、50mM リン酸緩衝液 (pH7.4) で、蛋白質濃度を 0.1mg/ml に調製したミクロゾーム蛋白質 100  $\mu$ l、125nmol NADPH 溶液 140  $\mu$ l、及び 6.25nmol の 17 $\alpha$ -ヒドロキシプログステロン 10  $\mu$ l を加えて、37°Cで 20 分間インキュベートした。これに 1N 塩酸 50  $\mu$ l、次いで酢酸エチル 1000  $\mu$ l を加えて混和、遠心後、酢酸エチル層を 50mM リン酸緩衝液 (pH7.4) 250  $\mu$ l 及び 1N 塩酸 50  $\mu$ l で洗浄、遠心、濃縮後、100  $\mu$ l のアセトニトリルで溶解した。この溶液 10  $\mu$ l を高速液体クロマトグラフィーに付し、基質及び生成物のアンドロステンジオン、及びテストステロンの量を測定して酵素活性を算出した。尚、試験化合物を加えないものを対照群とした。得られた各基質及び生成物の量から、下記の式 (1) を用いて 17 $\alpha$ -ヒドキシラーゼ及び／又は C17-20 リアーゼ阻害活性 (%) を求めた。結果を表 1 に示す。

$$\text{阻害活性( \% )} = 100 - \frac{\text{試験化合物添加酵素活性}}{\text{試験化合物無添加酵素活性}} \times 100 \quad (1)$$

表 1

| 実施例 | 阻害活性( % ) |
|-----|-----------|
| 3   | 6 4       |
| 4   | 4 5       |
| 6   | 9 0       |
| 7   | 7 5       |
| 9   | 4 5       |
| 1 1 | 8 1       |
| 1 2 | 6 6       |
| 1 2 | 8 9       |

酵素源：ラット精巣ミクロゾーム

試験化合物濃度：300nM

基質濃度：25  $\mu$ M (17 $\alpha$ -ヒドロキシプログステロン)

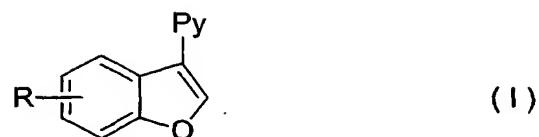
NADPH 濃度：500  $\mu$ M

本発明により、新規なベンゾフラン誘導体が提供される。

本発明化合物は、優れたステロイド 17  $\alpha$  ヒドロキシラーゼ及び／又は C 17-20 リアーゼ阻害活性、及びアロマターゼ阻害活性を有し、その活性より前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、男性化禿頭症、乳癌、乳腺症、子宮癌、子宮内膜症、卵巣癌など種々の男性ホルモン及び女性ホルモン依存性疾患などの予防及び／又は治療剤として有用である。

## 請求の範囲

1. 下記の一般式 (I) で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩。



(但し、Py は 2-, 3-, 又は 4-ピリジル基を、R は置換あるいは非置換フェニル基又は置換あるいは非置換芳香族複素環基を表す。)

2. 請求項 1 に記載される誘導体又はその塩を含むステロイド 17 $\alpha$  ヒドロキシラーゼ及び／又は C17-20 リアーゼ阻害剤。
3. 請求項 1 に記載される誘導体又はその塩を含む医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04190

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D405/04, 405/14, 409/14, A61K31/443, 31/4436, A61P5/28, 5/32, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D405/04, 405/14, 409/14, A61K31/443, 31/4436, A61P5/28, 5/32, 35/00Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2001  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2001 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | MESSINA, Flavia et al, Chiral Azole Derivatives, 3 <sup>1</sup> .<br>Synthesis of the Enantiomers of the Potent Aromatase Inhibitor 1-[2-Benzofranyl(4-chlorophenyl)methyl]-1H-imidazol,<br>TETRAHEDRON LETTERS, 1999, Vol.40, No.40, pp.7289-7292 | 1-3                   |
| A         | EP 445073 A1 (CIBA-GEIGY AG),<br>04 September, 1991 (04.09.91),<br>Full text<br>& JP 4-211684 A  | 1-3                   |
| A         | WO 95/29907 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.),<br>09 November, 1995 (09.11.95),<br>Full text<br>& JP 9-512795 A   | 1,3                   |
| A         | US 3678062 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY),<br>18 July, 1972 (18.07.72),<br>Full text; esp., working example 6 (Family: none)  | 1,3                   |
| A         | JP 1-213276 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),<br>28 August, 1989 (28.08.89),   | 1,3                   |

 Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

|     |   |  |
|-----|---|--|
| *A  | Special categories of cited documents:  |  |
| "A" | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "E" | earlier document but published on or after the international filing date  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "L" | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | "&" document member of the same patent family  |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

|   |  |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search<br>09 July, 2001 (09.07.01) | Date of mailing of the international search report<br>24 July, 2001 (24.07.01) |
|---|--|

|  |                    |
|--|--------------------|
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office | Authorized officer |
| Facsimile No.  | Telephone No.      |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/04190

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
|           | Full text; esp., working example 21 (Family: none)                                 |                       |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D405/04, 405/14, 409/14, A61K31/443, 31/4436, A61P5/28, 5/32, 35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D405/04, 405/14, 409/14, A61K31/443, 31/4436, A61P5/28, 5/32, 35/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2001年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2001年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2001年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A               | MESSINA, Flavia et al, Chiral Azole Derivatives, 3 <sup>1</sup> .<br>Synthesis of the Enantiomers of the Potent Aromatase In-<br>hibitor 1-[2-Benzofranyl(4-chlorophenyl)methyl]-1H-imidazol,<br>TETRAHEDRON LETTERS, 1999, Vol. 40, No. 40, pp7289-7292 | 1-3              |
| A               | EP 445073 A1 (CIBA-GEIGY AG) 4. 9月. 1991 (04. 09. 91) 全文<br>& JP 4-211684 A  | 1-3              |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論  
の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

09. 07. 01

## 国際調査報告の発送日

24.07.01

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4 C 2938

電話番号 03-3581-1101 内線 6460

| C (続き) 関連すると認められる文献 |   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名・及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   |                  |
| A                   | WO 95/29907 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 9.11月. 1995<br>(09. 11. 95) 全文 & JP 9-512795 A | 1, 3             |
| A                   | US 3678062 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 18. 7月. 1972 (18. 07. 72)<br>全文、特に実施例6 (ファミリーなし)         | 1, 3             |
| A                   | JP 1-213276 A (武田薬品工業株式会社) 28. 8月. 1989 (28. 08. 89)<br>全文、特に実施例21 (ファミリーなし)                      | 1, 3             |